

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/041820 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 473/04**,  
A61P 5/50

Ralf, R., H. [DE/DE]; Schluesslerstrasse 28, 88433  
Schemmerhofen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012198

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. November 2003 (03.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BH, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
102 51 927.7 8. November 2002 (08.11.2002) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]**; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

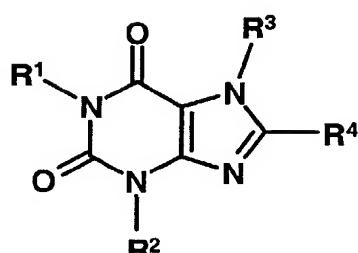
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach (DE). **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Schloss 3, 88447 Warthausen (DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 Biberach (DE). **MAIER, Roland** [DE/DE]; Bodelschwinghstr. 39, 88400 Biberach (DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse 50, 88400 Biberach (DE). **TADAYYON, Mohammad** [GB/DE]; Schülinstrasse 31, 89083 Ulm (DE). **LOTZ,**

(54) Title: NOVEL XANTHINE DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF IN THE FORM OF DRUGS

(54) Bezeichnung: NEUE XANTHINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(1)

(57) Abstract: The invention relates to xanthines presented by a general formula (I), wherein R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> are equal to those defined in the claim n° 1, and to tautomers, stereoisomers, mixtures, pro-drugs and the salts thereof. Said compounds exhibit advantages pharmacological properties, in particular an inhibiting action on the activity of enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

genschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

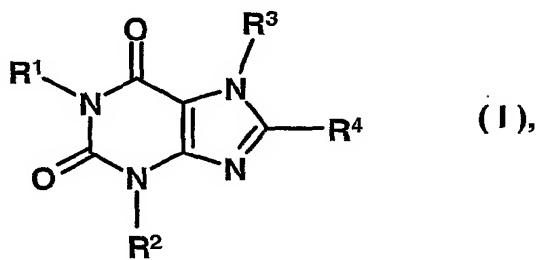
A1

WO 2004/041820

Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung  
als Arzneimittel

---

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur  
15 Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu  
20 deren Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren  
25 Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

$R^1$  eine durch eine Gruppe  $R_a$  substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine 1,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 3,4-Dihydro-chinazolinylgruppe, in der jeweils im Benzoteil

5                         eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

eine 3,4-Dihydro-isochinolinyl-, 1H-Benzo[d][1,2]oxazinyl-,  
4H-Benzo[e][1,3]oxazinyl-, 4H-Benzo[d][1,3]oxazinyl- oder  
2H-Benzo[1,4]oxazinylgruppe, in der jeweils

10                         im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

15                         eine 4H-Benzo[e][1,3]thiazinyl-, 4H-Benzo[d][1,3]thiazinyl- oder 2H-Benzo[1,4]thiazinylgruppe, in der jeweils

20                         im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann sowie ein Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazinylgruppe, in der jeweils im Benzoteil

25                         eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

eine 2,3-Dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepinyl-, 4,5-Dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepinyl- oder 5-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepinylgruppe, in der jeweils

30                         im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]oxazepinylgruppe, in der jeweils

5 im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocyclteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

10 eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]thiazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]thiazepinylgruppe, in der jeweils

15 im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocyclteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann und ein Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinylgruppe, in der im Benzoteil

20 eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepinyl- oder 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cycloheptenylgruppe, in der jeweils

25 im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und die Methylengruppe im Heterocyclteil durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine durch R<sub>x</sub> substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, wobei

30 R<sub>x</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-

4

oxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonyl- oder Aryl-sulfonylgruppe darstellt,

5 eine Phenanthridinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinyl-, Benzo[f]chino-  
xalinyl-, 5H-Dibenzo[d,f][1,3]diazepinyl-, 5H-Benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diaz-  
epinyl-, Thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinyl- oder eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-  
1-ylidengruppe, in der jeweils

10 im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt  
sein können,

eine Benzo[1,2,5]oxadiazolyl-, Dibenzofuranyl-, Indolizinyl-, 1H-Perimidinyl-,  
gruppe,

15 eine Pyrazolo[1,5-c]chinzolinylgruppe odereine Imidazo[2,1-a]isochinolinyl-  
oder Imidazo[1,2-a]isochinolinylgruppe

20 bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch die Gruppen R<sup>10</sup>  
bis R<sup>13</sup> substituiert sein können und zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe  
substituiert sein können und

R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom,

25 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

30 eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-  
alkylamino-, [N-(Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino]-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-  
carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-  
yl-, Piperazin-1-yl-, oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-,

5

C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-, Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino)carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

10

eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

15

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

20

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

25

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

6

Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-oxy-, 10 Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

10

15 eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morphin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 20 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

20

25

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morphin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

30

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluor-methylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

- eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder  
Methoxygruppe,
- 5                 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,
- eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkinylgruppe,
- eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,
- 10                eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,
- eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe  
               oder
- 15                eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,
- R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein  
               Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-  
20                Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe oder eine  
               Cyangruppe, oder
- R<sup>11</sup> zusammen mit R<sup>12</sup>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome  
               gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-,  
25                Ethylenedioxy- oder eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylengruppe  
               und
- R<sup>13</sup> ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  
               Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe bedeuten,
- 30                R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,
- eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

- eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,
- eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,
- 5   eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,
- eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,
- eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetra-10 hydrofurylmethyl- oder Tetrahydropyranyl methylgruppe,
- eine Arylgruppe,
- eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,
- 15   eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,
- eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,
- 20   eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,
- eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,
- 25   eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,
- eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,
- eine Aryl-A-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei A eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine 30 Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,
- eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

9

R<sub>b</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

5

oder eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

10 R<sub>c</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüstes isoliert ist,

15 R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>d</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

20 R<sub>d</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

25 eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

eine C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

10

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,

5 eine C<sub>3-8</sub>-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C<sub>2-4</sub>-alkenylgruppe,

10

und

R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich

15 durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein

20 kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-25 thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

30

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

11

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind,

- 5 wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

- 10 eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

- 15 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

- 20 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

- 25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

- eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

- 30 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

- eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

10

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

15

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

20

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

25

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

30

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

13

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

- 5 eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

- 10 eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 15 eine durch den Rest R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der

R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe

- 20 darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

- eine durch den Rest R<sup>20</sup> und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils 25 durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R<sup>19</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

14

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

- 5 oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

10

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von einander durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

- 15 eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

- 20 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

- oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine 25 oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

30

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15

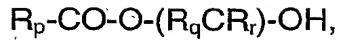
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs  
5 und deren Salze.

Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, die einen oder mehrere in-vivo abspaltbare Reste enthalten, stellen sogenannte Prodrugs dar.

- 10 Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,  
desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein.  
15 Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise  
20 eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylen-  
25 gruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>8-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von  
30 einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

- 5  $R_p$  eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

$R_q$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

- 10  $R_r$  ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-,

- 15 Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-carbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest

- 20 beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe,

- 25 eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkyloxy-carbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-

carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyl-

- 30 oxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethyl-carbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy-

17

oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkyloxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyloxycarbonyl-, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-NH-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO- Gruppe, in denen R<sub>p</sub> bis R<sub>t</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 R<sub>s</sub> und R<sub>t</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

15 Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

20 Für R<sup>2</sup> kommt beispielsweise jeweils die Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, Phenylcarbonylmethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Ethoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 2-(Diethylamino)ethyl-, 2-(Pyrrolidino)ethyl-, 2-(Piperidino)ethyl-, 2-(Morpholino)ethyl-, 2-(Piperazino)ethyl-, 2-(4-Methylpiperazino)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Methoxypropyl-, 3-Ethoxypropyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Diethylamino)propyl-, 3-(Pyrrolidino)propyl-, 3-(Piperidino)propyl-, 3-(Morpholino)propyl-, 3-(Piperazino)propyl-, 3-(4-Methylpiperazino)propyl-, Carboxymethyl-, (Methoxycarbonyl)methyl-, (Ethoxycarbonyl)methyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)ethyl-, 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl-, 3-Carboxypropyl-, 3-(Methoxycarbonyl)propyl-, 3-(Ethoxycarbonyl)propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylamino-carbonyl)methyl-, (Pyrrolidinocarbonyl)methyl-, (Piperidinocarbonyl)methyl-, (Morpholinocarbonyl)methyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Pyrrolidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Piperidinocarbonyl)-

ethyl-, 2-(Morpholinocarbonyl)ethyl-, Cyanmethyl- oder 2-Cyanethylgruppe in Be-  
tracht.

- Für R<sup>3</sup> kommt beispielsweise die Bedeutung einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-,  
5 Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 3-Methylbutyl-, 2,2-Di-  
methylpropyl-, Cyclopropylmethyl-, (1-Methylcyclopropyl)methyl-, (2-Methylcyclo-  
propyl)methyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-(Cyclo-  
propyl)ethyl-,  
2-Propen-1-yl-, 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 3-Phenyl-2-propen-1-yl-, 2-Buten-1-yl-,  
10 4,4,4-Trifluor-2-buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 2-Chlor-2-buten-1-yl-, 2-Brom-2-buten-1-yl-  
, 3-Chlor-2-buten-1-yl-, 3-Brom-2-buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-  
buten-1-yl-, 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-, 3-Trifluormethyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-3-  
buten-1-yl-,  
1-Cyclopenten-1-ylmethyl-, (2-Methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl-, 1-Cyclohexen-1-  
15 ylmethyl-, 2-(1-Cyclopenten-1-yl)ethyl-, 2-Propin-1-yl-, 2-Butin-1-yl, 3-Butin-1-yl,  
Phenyl-, Methylphenyl-, Benzyl-, eine Fluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Brombenzyl-,  
Methylbenzyl-, Methoxybenzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-  
Furanylmethyl, 3-Furanylmethyl-, 2-Thienylmethyl- oder 3-Thienylmethylgruppe in  
Betracht.  
20 Für R<sup>4</sup> kommt beispielsweise die Bedeutung einer 3-Aminopyrrolidin-1-yl-, 3-Amino-  
piperidin-1-yl-, 3-(Methylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Ethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Di-  
methylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Diethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Hydroxyethyl)-  
amino]-piperidin-1-yl-,  
25 3-[N-Methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(3-Hydroxypropyl)amino]-  
piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Carboxy-  
methyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-,  
3-[(Ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(methoxycarbonyl-  
methyl)-amino]-piperidin-1-yl-,  
30 3-[N-Methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Carboxyethyl)-  
amino]-piperidin-1-yl-, 3-{{2-(Methoxycarbonyl)ethyl}amino}-piperidin-1-yl-,  
3-{{2-(Ethoxycarbonyl)ethyl}amino}-piperidin-1-yl-, 3-{N-Methyl-N-[2-(methoxy-  
carbonyl)ethyl]-amino}-piperidin-1-yl-, 3-{N-Methyl-N-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-  
amino}-piperidin-1-yl-, 3-[(Aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Methyl-

19

aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Ethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-,  
3-[(Diethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Cyanpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-  
5 1-yl-,  
3-[(4-Cyathiazolidin-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Carboxypyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Piperidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-,  
10 3-[(Morpholin-4-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-Amino-2-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-,  
3-Amino-5-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-6-methyl-piperidin-1-yl-,  
2-Amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 6-Amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-,  
15 4-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, Piperazin-1-yl-, [1,4]Diazepan-1-yl-, 3-Aminocyclopentyl-, 3-Aminocyclohexyl-, 3-(Methylamino)-cyclohexyl-,  
3-(Ethylamino)-cyclohexyl-, 3-(Dimethylamino)-cyclohexyl-, 3-(Diethylamino)-cyclohexyl-, 4-Aminocyclohexyl-, (2-Aminocyclopropyl)amino-, (2-Aminocyclo-  
20 butyl)amino-, (3-Aminocyclobutyl)amino-, (2-Aminocyclopentyl)amino-, (3-Aminocyclopentyl)amino-, (2-Aminocyclohexyl)amino- oder (3-Aminocyclohexyl)amino-  
gruppe in Betracht.

25 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup> eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte Methylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine 1,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 3,4-Dihydro-chinazolinylgruppe,

30

eine 3,4-Dihydro-isochinolinylgruppe,

eine 1*H*-Benzo[*d*][1,2]oxazinyl- oder 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinylgruppe,

- 20
- eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinylgruppe,
- eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinylgruppe,
- 5      2*H*-Benzo[1,4]oxazinyl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinylgruppe,
- eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]thiazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]thiazinylgruppe,
- eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]thiazinyl- oder 2*H*-Benzo[1,4]thiazinylgruppe,
- 10     eine 2-Oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazinylgruppe,
- eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinyl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe,
- 15     eine 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinyl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinylgruppe,
- 20     eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe,
- eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]oxazepinylgruppe,
- 25     eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]thiazepinyl- 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]thiazepinylgruppe,
- eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinylgruppe,
- 30     eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepinyl- oder 11-Oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinylgruppe,
- eine 11*H*-Benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepinylgruppe,
- eine 5*H*-Dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinyl- oder Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinylgruppe,

- eine Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinyl-, 5-Oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinyl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinylgruppe,
- 5 5H-Dibenzo[*a,d*]cycloheptenyl- oder 5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepinylgruppe,
- eine Phenanthridinyl-, Benzo[*c*][1,5]naphthyridinyl-, Benzo[*h*][1,6]naphthyridinyl-, Benzo[*c*][1,8]naphthyridinyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinylgruppe,
- 10 eine Benzo[*f*]chinoxalinylgruppe,
- eine 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinyl-, 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinyl- oder Thieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinylgruppe,
- 15 eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidengruppe,
- eine Benzo[1,2,5]oxadiazolylgruppe,
- 20 eine Dibenzofuranylgruppe,
- eine Indolizinylgruppe,
- eine 1*H*-Perimidinylgruppe,
- 25 eine Pyrazolo[1,5-*c*]chinzolinylgruppe oder
- eine Imidazo[2,1-*a*]isochinolinyl- oder Imidazo[1,2-*a*]isochinolinylgruppe
- 30 bedeutet, wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylgruppen, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können und die

22

Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können und

R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom,

5

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Cyclopropylgruppe,

10

eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy- oder Cyclopropyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylaminogruppe,

15

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

20

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkysulfinyl-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Aminosulfonylgruppe oder

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe und

25

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

30

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>Cycloalkylgruppe oder

23

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,

10 eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

15 R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

20 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel  
25 I, in denen

R<sup>1</sup> eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte Methylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine 1,4-Dihydro-chinazolin-2-yl- oder 3,4-Dihydro-chinazolin-2-ylgruppe,

30 eine 3,4-Dihydro-isochinolin-1-ylgruppe,

eine 1H-Benzo[d][1,2]oxazin-4-yl- oder 1-Oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ylgruppe,

- eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-ylgruppe,
- 5 eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ylgruppe,
- 10 2*H*-Benzo[1,4]oxazin-3-yl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ylgruppe,
- 15 eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]thiazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]thiazin-2-ylgruppe,
- 20 eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]thiazin-2-yl- oder 2*H*-Benzo[1,4]thiazin-3-ylgruppe,
- 25 eine 2-Oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-4-yl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-4-ylgruppe,
- 30 eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-yl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ylgruppe,
- 20 eine 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-yl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-ylgruppe,
- 25 eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2-ylgruppe,
- 30 eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*]-[1,4]oxazepin-4-ylgruppe,
- 30 eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]thiazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*]-[1,4]thiazepin-4-ylgruppe,
- 35 eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepin-2-ylgruppe,

- 25
- 5        eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-yl- oder 11-Oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ylgruppe,
- 10      eine 11*H*-Benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin-6-ylgruppe
- 15      eine 5*H*-Dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-yl- oder Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ylgruppe,
- 20      eine Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-, 5-Oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-ylgruppe,
- 25      eine 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cyclohepten-10-yl- oder 5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepin-10-ylgruppe,
- 30      eine Phenanthridin-6-yl-, Benzo[*c*][1,5]naphthyridin-6-yl-, Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-yl-, Benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-ylgruppe,
- 35      eine Benzo[*f*]chinoxalin-6-ylgruppe,
- 40      eine 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-yl-, 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11-yl- oder Thieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinyl-9-ylgruppe,
- 45      eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidengruppe,
- 50      eine Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylgruppe,
- 55      eine Dibenzofuran-2-ylgruppe,
- 60      eine Indolizin-2-ylgruppe,
- 65      eine 1*H*-Perimidin-2-ylgruppe,
- 70      eine Pyrazolo[1,5-*c*]chinzolin-5-ylgruppe oder

eine Imidazo[2,1-a]isochinolin-2-yl- oder Imidazo[1,2-a]isochinolin-2-ylgruppe

bedeutet, wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste  $R_a$  durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{12}$  substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste  $R_a$  durch eine oder zwei Methyl- oder Methoxy-carbonylgruppen, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste  $R_a$  durch eine Methylgruppe substituiert sein können und

10

$R^{10}$  ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

15

eine Methyl- oder Ethylgruppe,

eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

20

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, oder Trifluormethoxygruppe und

25

$R^{11}$  und  $R^{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder

eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Phenyl- oder Cyclopropylgruppe,

30

$R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-butene-1-ylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

5 R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

10 Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup> eine 3-Methoxycarbonyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-ylmethylgruppe,

15 eine 1-Methyl-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-4-ylmethylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-ylmethylgruppe,

eine 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ylmethylgruppe,

20

eine Phenanthridin-6-ylmethyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,

eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-ylmethylgruppe,

25

eine Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ylmethylgruppe,

eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidenmethylgruppe,

30 eine 3-Trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-ylmethylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-chinazolin-2-ylmethylgruppe,

eine 5-Methyl-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-ylmethylgruppe,

eine 8-Methyl-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ylmethylgruppe,

5 eine Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethylgruppe,

eine 8-Methyl-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,

10 eine 1-Methyl-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,

eine Benzo[h][1,6]naphthyridin-5-ylmethylgruppe,

eine Pyrazolo[1,5-c]chinzolin-5-ylgruppe,

15 eine Benzo[c][1,8]naphthyridin-6-ylmethylgruppe,

eine Benzo[c][1,5]naphthyridin-6-ylmethylgruppe,

20 eine 1*H*-Perimidin-2-ylmethylgruppe,

eine Benzo[f]chinoxalin-6-ylmethylgruppe oder

25 eine Imidazo[2,1-a]isochinolin-2-ylmethyl- oder Imidazo[1,2-a]isochinolin-2-  
ylmethylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Methyl- oder Cyclopropylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2-Butin-1-ylgruppe

30

und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

- 5 (1) 1-[(1-Methyl-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1-[(3-Methoxycarbonyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 10 (3) 1-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 15 (5) 1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 20 (6) 1-[(11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 25 (8) 1-[(3-Trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 30 (10) 1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

- (11) 1-[(5-Methyl-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1-[(8-Methyl-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-5 (3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (13) 1-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 10 (14) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1-[(8-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 15 (16) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,
- (17) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 20 (18) 1-[(1-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 25 (19) 1-[(4-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1-[(Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 30 (21) 1-[(Pyrazolo[1,5-*c*]chinazolin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

31

(22) 1-[(Benzo[c][1,8]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (23) 1-[(Benzo[c][1,5]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(24) 1-[(1*H*-Perimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 (25) 1-[(Benzo[f]chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(26) 1-[(Imidazo[2,1-a]isochinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 (27) 1-[(Imidazo[1,2-a]isochinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 (28) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(29) 1-[(2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, und

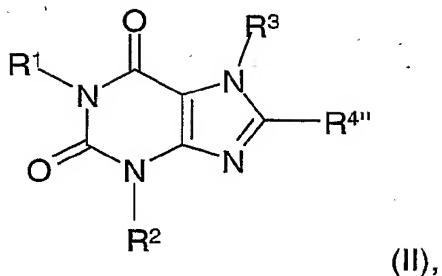
25 (30) 1-[(3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-yliden)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

sowie deren Salze.

30 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel

32



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 5 R<sup>4</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Stan-

- 10 dardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

15

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie bei-

- 20 spielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit

- 25 Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

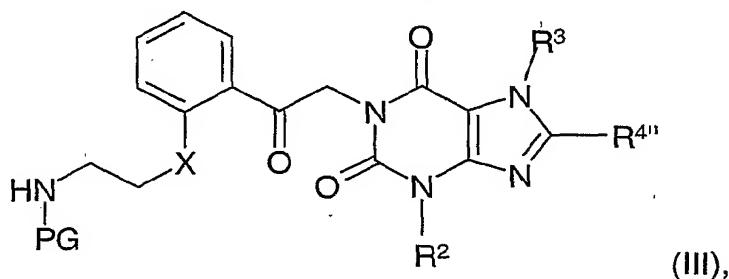
33

die Carbobenyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen

- 5 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenechlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

10

b) Entschützung und Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

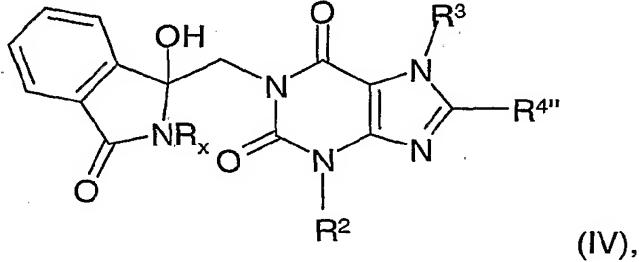


- 15 in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind,  
R<sup>4</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine der vorstehend erwähnten Schutzgruppe substituiert ist,  
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine durch R<sub>x</sub>
- 20 substituierte Iminogruppe bedeutet, und  
die -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X-Phenyl-Einheit durch R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert ist und zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,  
wobei R<sub>x</sub> und R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, und  
PG ebenfalls eine der vorstehend erwähnten Schutzgruppen bedeutet,
- 25 wobei beide Schutzgruppen gleichzeitig oder nacheinander abspaltbar sind (siehe Beispiel 2).

34

- c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls durch eine in den Ansprüchen 1 bis 4 definierte Gruppe substituierte 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidenmethylgruppe darstellt:  
Entschützung und Dehydratisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



in der die Benzogruppe durch R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert ist,  
und R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> sowie R<sub>x</sub>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> und wie eingangs erwähnt definiert sind, und  
10 R<sup>4''</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine der vorstehend erwähnten Schutzgruppe substituiert ist und die Dehydratisierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt (siehe Beispiel 3).

15

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomeren, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in 20 ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B.

35

durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

- 5 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen
- 10 diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure,
- 15 Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

25

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II, III und IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XV).

- 5 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.
- 10 Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die

- 15 Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten  
20 Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

- 25 50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu- pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Test-  
30 substanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assay- puffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raum- temperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die An- regungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag.

37

Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung
	IC <sub>50</sub> [nM]
1	13
1(1)	32
1(2)	6
1(3)	5
1(4)	5
1(7)	11
1(8)	4
1(10)	8
1(12)	14
1(15)	11
1(20)	10
1(25)	7
1(26)	7
1(27)	2
1(28)	2
1(29)	3
1(30)	3
1(32)	4
1(33)	4
2	6
3	20

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(2) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

- 5 Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom

steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstums-  
hormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen  
5 Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten  
Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe  
(z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidin-  
dione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570),  
alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin  
10 und Insulinanaloge, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin.

Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine  
deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der  
Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogen-  
phosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenol-  
15 pyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase,  
Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin),  
Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterol-  
resorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen  
wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel

20 Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung  
von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β3-Agonisten wie  
SB-418790 oder AD-9677.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthoch-  
drucks wie z.B. AII Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β-Blocker und  
25 andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt  
zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg,  
und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x  
30 täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der  
Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen  
mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungs-  
mitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose,  
Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Was-

40

ser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

5

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-[(1-Methyl-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- Ein Gemisch aus 260 mg 3-Methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 185 mg 4-Brom-methyl-1-methyl-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-2,2-dioxid und 550 mg Kaliumcarbonat in 4 ml N,N-Dimethylformamid wird etwa 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Da laut Dünnschichtchromatogramm keine nennenswerte Umsetzung erkennbar ist, wird das Gemisch für 2 h auf 60° C erhitzt und anschließend noch 15 h bei 50°C gerührt, bis die Umsetzung nahezu vollständig ist. Dann werden 30 ml Wasser zugegeben, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (1:1) als Laufmittel gereinigt.
- Ausbeute: 225 mg (59 % der Theorie)
- R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)
- Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 640 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-[(3-Methoxycarbonyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5)
- Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 632 [M+H]<sup>+</sup>
- (2) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-brom-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445, 447 [M+H]<sup>+</sup>
- (3) 1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
(Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 623 [M+H]<sup>+</sup>

- (4) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 462, 464 [M+H]<sup>+</sup>
- 5 (5) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>
- 10 (6) 1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/ Petrolether = 2:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 612 [M+H]<sup>+</sup>
- 15 (7) 1-[(11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 622 [M+H]<sup>+</sup>
- 20 (8) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 3:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 624 [M+H]<sup>+</sup>
- 25 (9) 1-[(3-Trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.60 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 1:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 628 [M+H]<sup>+</sup>
- 30 (10) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 624 [M+H]<sup>+</sup>

43

(11) 1-[(3,3-Dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 588 [M+H]<sup>+</sup>

5

(12) 1-[(Methoxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

10 (13) 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>

15 (14) 1-[(5-Methyl-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 637 [M+H]<sup>+</sup>

20 (15) 1-[(8-Methyl-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 638 [M+H]<sup>+</sup>

25 (16) 1-[(2-Methyl-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 638 [M+H]<sup>+</sup>

30 (17) 1-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 549 [M+H]<sup>+</sup>

44

(18) 1-[(2-Chlor-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 658, 660 [M+H]<sup>+</sup>

5

(19) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 634 [M+H]<sup>+</sup>

10

(20) 1-[(8-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 622 [M+H]<sup>+</sup>

15

(21) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>

20

(22) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 634 [M+H]<sup>+</sup>

25

(23) 1-[(Dibenzofuran-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 597 [M+H]<sup>+</sup>

30

(24) 1-[(1-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 622 [M+H]<sup>+</sup>

(25) 1-[(4-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenechlorid/Essigester = 1:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 622 [M+H]<sup>+</sup>

(26) 1-[(Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 94:6)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

(27) 1-[(Pyrazolo[1,5-*c*]chinazolin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester)

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 598 [M+H]<sup>+</sup>

(28) 1-[(Benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

(29) 1-[(Benzo[*c*][1,5]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

(30) 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

30 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>

(31) 1-[(Benzo[*f*]chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

46

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

(32) 1-[(Imidazo[2,1-a]isochinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 597 [M+H]<sup>+</sup>

(33) 1-[(Imidazo[1,2-a]isochinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0.14 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 597 [M+H]<sup>+</sup>

(34) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

20 4-Brom-methyl-1-methyl-1H-benzo[c][1,2]thiazin-2,2-dioxid

390 mg 1,4-Dimethyl-1H-benzo[c][1,2]thiazin-2,2-dioxid in 20 ml 1,2-Dichlorethan werden mit 332 mg N-Bromsuccinimid und 50 mg 2,2'-Azodiisobutyronitril versetzt. Die gelbe Lösung wird insgesamt 10 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend noch zwei Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird

25 zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die organische Phase mit Wasser nachgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es bleibt ein gelbliches Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (5:1 auf 4:1) als Laufmittel gereinigt wird. Es wird ein Gemisch aus 4-Brom-methyl-1-methyl-1H-benzo[c][1,2]thiazin-2,2-dioxid und 3-Brom-1,4-dimethyl-1H-benzo[c][1,

30 2]thiazin-2,2-dioxid erhalten, welches als solches weiter umgesetzt wird.

Aubeute: 190 mg (35 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 288, 290 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 5-Brommethyl-benzo[*h*][1,6]naphthyridin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.76 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 273, 275 [M+H]<sup>+</sup>

5

(2) 6-Chlormethyl-benzo[*c*][1,8]naphthyridin

(Durchführung mit N-Chlorsuccinimid in Gegenwart von Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)

10

(3) 6-Brommethyl-benzo[*c*][1,5]naphthyridin

(Durchführung in Gegenwart von Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 273, 275 [M+H]<sup>+</sup>

15

(4) 6-Brommethyl-benzo[*f*]chinoxalin

(Durchführung in Gegenwart von Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 273, 275 [M+H]<sup>+</sup>

20

### Beispiel III

3-Methyl-7-(3-methyl-2-but-en-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25 Ein Gemisch aus 20.50 g 3-Methyl-7-(3-methyl-2-but-en-1-yl)-8-brom-xanthin, 13.64 g 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin und 20.27 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimtheylsulfoxid wird 4 h bei 115°C gerührt. Dann werden nochmals 2.50 g 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 2 h bei 115°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf 1 l Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin.

Schmelzpunkt: 235-237°C

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>

10

(3) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 582 [M+H]<sup>+</sup>

15

(4) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

20 (5) 3-Cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 443 [M+H]<sup>+</sup>

25 (6) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

30 (7) 3-Cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 443 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 1-[(Indolizin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

$R_f$ -Wert: 0.29 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

- 5 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 546 [M+H] $^+$

#### Beispiel IV

##### 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

- 10 Zu 20.00 g 3-Methyl-8-brom-xanthin in 200 ml N,N-Dimethylformamid werden 15.37 ml Hünigbase und 9.98 ml 3,3-Dimethylallylbromid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 500 ml Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.
- 15 Ausbeute: 20.50 g (80 % der Theorie)
- Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 313, 315 [M+H] $^+$

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

- 20 (1) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel, Essigester)  
 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 297, 299 [M+H] $^+$
- (2) 3-Methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 25 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 299, 301 [M+H] $^+$
- (3) 3-Cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 $R_f$ -Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)  
 30 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 323, 325 [M+H] $^+$

#### Beispiel V

##### 1-Chlormethyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-3-yl-carbonsäuremethylester

50  
hergestellt aus 2-(2-Chlor-acetylamino)-2-methyl-3-phenyl-propionsäuremethylester  
analog Das et al., *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 1302.

$R_f$ -Wert: 0.52 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 252, 254 [M+H] $^+$

5

Beispiel VI

1-(2-[2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethoxy]-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 10 Zu 400 mg 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 150 mg Kaliumcarbonat in 6 ml N,N-Dimethylformamid werden 187 mg 2-Brom-ethyl-carbaminsäure-tert.-butylester gegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 55°C gerührt. Dann werden nochmals 90 mg 2-Brom-ethyl-carbaminsäure-tert.-butylester zugegeben. Nach 15 weiteren acht Stunden bei 55°C ist die Umsetzung vollständig. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 368 mg (73 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 694 [M+H] $^+$

20

Beispiel VII

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

- hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin mit Bortribromid in Gegenwart von Molsieb 4Å in 25 Methylenechlorid bei 4°C.

Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 431, 433 [M+H] $^+$

30 Beispiel VIII

1-[(1-Hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Ein Gemisch aus 250 mg 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 404 mg

51

Ammoniumcarbonat, 135 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, 57 mg Hydroxybenzotriazol und 59  $\mu$ l Triethylamin in 3 ml Tetrahydrofuran wird acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Essigester verdünnt, mit 10 %iger Zitronensäurelösung, 10 %iger Kaliumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (98:2 auf 80:20) chromatographiert. Als Hauptprodukt wird die cyclisierte Verbindung erhalten.

Ausbeute: 160 mg (64 % der Theorie)

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 594 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel IX

15 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Ein Gemisch aus 2.60 g 1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 8 ml 3 N Natronlauge in 25 ml Methanol wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 24 ml 1 N Salzsäure neutralisiert, durch Zugabe von 20 ml 10 %iger Zitronensäurelösung leicht angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 2.00 g (80 % der Theorie)

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 593 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel IX wird folgende Verbindung erhalten:

30 (1) 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(Die Esterspaltung erfolgt mit 4 M Kalilauge in einem Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran.)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 473 [M-H]<sup>+</sup>

Beispiel X

1-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-butene-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- Ein Gemisch aus 200 mg 1-{2-[2-(2-Chlor-acetylamino)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-((E)-2-butene-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 5 ml konz. Ammoniak, 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Methanol wird etwa eine Woche bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das dunkle Reaktionsgemisch auf eine Packung aus 14 g Extrelut gegeben und nach 20 Minuten gründlich mit Methylenechlorid ausgewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (10:0 auf 8:2) als Laufmittel chromatographiert. Ausbeute: 95 mg (51 % der Theorie)  
 $R_f$ -Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

15

Beispiel XI

1-{2-[2-(2-Chlor-acetylamino)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-((E)-2-butene-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- Zu 319 mg 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-butene-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 60  $\mu$ l Pyridin in 1 ml Methylenchlorid werden 51  $\mu$ l Bromacetylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei 35°C gerührt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit 0.5 M Zitronensäure versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (6:4) als Laufmittel chromatographiert.  
 Ausbeute: 210 mg (58 % der Theorie)  
 $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3)  
 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 628, 630 [M+H] $^+$

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(1-Benzyl-2,2,2-trifluor-ethyl)-2-chlor-acetamid

53

(Die Umsetzung erfolgt mit Chloracetylchlorid in Diethylether in Gegenwart von Triethylamin.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 5:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 266 [M+H]<sup>+</sup>

5

(2) 2-Chlor-N-(4-methyl-biphenyl-2-yl)-acetamid

(Die Umsetzung erfolgt mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von Diisopropylethylamin.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 260, 262 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 2-Chlor-N-(6-methyl-biphenyl-2-yl)-acetamid

(Die Umsetzung erfolgt mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von Diisopropylethylamin.)

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 260, 262 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 2-Chlor-N-(3-methyl-biphenyl-2-yl)-acetamid

(Die Umsetzung erfolgt mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von

20 Diisopropylethylamin.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

### Beispiel XII

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-

25 butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Reduktion von 6.34 g 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 5.15 g Eisenpulver in einem Gemisch aus 260 ml Ethanol, 85 ml Wasser und 33 ml Eisessig unter Rückfluß.

30 Ausbeute: 5.38 g (90 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 552 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XIII

6-Chlormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin-hydrochlorid

hergestellt durch Behandeln von 110 mg 6-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin mit 60  $\mu$ l Thionylchlorid in 2.5 ml Methylenchlorid bei 0°C bis Raumtemperatur.

5 Ausbeute: 140 mg (100 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 5:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 232, 234 [M+H]<sup>+</sup>

10 Beispiel XIV

6-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthridin

Zu einer Suspension aus 37 mg Lithiumborhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran wird unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten eine Lösung aus 350 mg 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl-carbonsäure-ethylester in 10 ml Tetrahydrofuran getropft.

15 Anschließend wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird noch 2.5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung werden unter Eisbad-Kühlung 2 ml 1 M Zitronensäure zur braunen Reaktionslösung gegeben. Das Gemisch wird mit 100 ml Essigester und 50 ml Wasser verrührt und mit 4 N Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether (1:4 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 120 mg (41 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 214 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel XV1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl-carbonsäure-ethylester

30 Analog dem von Gonsalves et al. beschriebenen Verfahren (*Tetrahedron* 1992, 48, 6821) wird eine Lösung aus 3.90 g 5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[1,2,4]triazin-3-carbonsäure-ethylester (Sagi et al., *Heterocycles* 1989, 29, 2253) in 20 ml Dioxan zum Rückfluß erhitzt. Dann werden mit Hilfe von zwei Tropftrichtern simultan 8.22 g Anthranilsäure und 7.02 g Isoamylnitrit, jeweils in 20 ml Dioxan gelöst, innerhalb von

25 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte tiefbraune Reaktionslösung mit 150 ml Diethylether verdünnt, mit 100 ml 2 N Natronlauge und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der braune, ölige

- 5 Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether (20:80 auf 50:50) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Produkt ist noch etwas verunreinigt, wird aber ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 380 mg (8 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

- 10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 256 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XVI

##### 1-Chlormethyl-3-trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin

- 15 Zu 4.00 g warmer Polyphosphorsäure werden 0.74 ml Phosphoroxychlorid und 530 mg N-(1-Benzyl-2,2,2-trifluor-ethyl)-2-chlor-acetamid gegeben und das zähe Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei 130°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser verrührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird in Essigester gelöst, die Lösung über Magnesiumsulfat

- 20 getrocknet und eingeengt. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück.

Ausbeute: 415 mg (84 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 10:1)

- Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 248, 250 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### Beispiel XVII

##### 1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- Ein Gemisch aus 280 mg 1-[2-(2-Amino-benzylamino)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 4 ml Eisessig wird zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der Kolbenrückstand über eine Säule aus Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III) mit Methylenchlorid/Essigester/Methanol (5:5:0 auf 5:4:1) als Laufmittel gereingt. Dabei wird neben dem gewünschten 1-[3,4-Dihydro-

56

chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin auch bereits entschütztes 1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin erhalten.

Ausbeute: 120 mg (44 % der Theorie)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XVIII

1-[2-(2-Amino-benzylamino)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 10 Ein Gemisch aus 397 mg 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 110 mg 2-Amino-benzylamin und 460 µl Diisopropylethylamin in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 272 mg (Benzotriazol-1-yl)-N-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand mit 15 ml 1M Natronlauge verrieben und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether gewaschen und getrocknet.
- 15 Ausbeute: 400 mg (83 % der Theorie)
- R<sub>f</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)
- Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 579 [M+H]<sup>+</sup>

20

#### Beispiel XIX

1-[(3-Methyl-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 25 Zu 400 mg 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 5 ml Methanol werden 0.5 ml 1 M Natriummethanolat-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann werden weitere 150 µl 1 M Natriummethanolat-Lösung zugegeben. Nach weiteren zwei Stunden ist die Umsetzung zum Iminoester vollständig und das Reaktionsgemisch wird mit 1 M Essigsäure in Methanol neutralisiert. Dann wird eine Lösung aus 130 mg 2-Methylaminomethyl-phenylamin in 3 ml Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (50 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel XIX wird folgende Verbindung erhalten:

5

(1) 1-[(1*H*-Perimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 597 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### Beispiel XX

##### 3-Cyclopropyl-8-brom-xanthin

Zu einem Gemisch aus 3.67 g 3-Cyclopropyl-xanthin und 3.40 g Kaliumcarbonat in 60 ml Acetonitril werden bei 60 °C Ölbadtemperatur langsam 1.08 ml Brom getropft.

15 Das Reaktionsgemisch wird sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt, dann werden weitere 100 µl Brom zugegeben. Nach weiteren drei Stunden wird das Acetonitril im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst. Dann werden 10 ml gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben und es wird mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 M Salzsäure angesäuert, worauf 20 sich ein feiner Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 3.36 g (65 % der Theorie).

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 271, 273 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XXI

##### 6-Chlormethyl-8-methyl-phenanthridin

30 600 g 2-Chlor-N-(4'-methyl-biphenyl-2-yl)-acetamid werden in 3 ml Phosphoroxychlorid etwa 6 Stunden auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird das Phosphoroxychlorid abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser und Essigester suspendiert und unter Eisbad-Kühlung mit 3 M Natronlauge neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen

58

Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (29 % der Theorie)

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 242, 244 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel XXI werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 6-Chlormethyl-1-methyl-phenanthridin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 242, 244 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 6-Chlormethyl-4-methyl-phenanthridin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 242, 244 [M+H]<sup>+</sup>

15

### Beispiel XXII

#### 1-[Indolizin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Zu einem Gemisch aus 594 mg 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 353 mg (Indolizin-2-yl)-methanol und 826 mg Triphenylphosphin in 30 ml Tetrahydrofuran werden 0.61 ml Diisopropylazodicarboxylat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Methylenechlorid verdünnt, auf 6 g Kieselgel aufgezogen und über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (7:3 auf 1:5) als Laufmittel chromatographiert.

25 Ausbeute: 405 mg (48 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 426, 428 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XXIII

#### 6-Methyl-benzo[*c*][1,8]naphthyridin

Zu einem Gemisch aus 960 mg Eisen(II)sulfat-heptahydrat, 12.00 g 3-Nitro-benzosulfonsäure-Natriumsalz, 15 ml konz. Schwefelsäure und 1.70 g Borsäure werden unter im Eisbad-Kühlung 8.7 ml Glycerin und 4.38 g 3-Amino-1-methyl-

59

isochinolin gegeben. Die zähe, klebrige Masse wird auf ca. 55°C erwärmt, mit 15 ml Wasser versetzt und anschließend drei Stunden bei 140°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit etwas Eis verdünnt, unter Eisbad-Kühlung mit 15 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgesäule mit Essigester/Methanol (99:1 auf 94:6) als Laufmittel chromatographiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit tert.-Butylmethylether und etwas Essigester verrührt, abgesaugt und getrocknet.

10 Ausbeute: 2.05 g (38 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel XXIII wird folgende Verbindung erhalten:

15

(1) 6-Methyl-benzo[c][1,5]naphthyridin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

20

#### Beispiel XXIV

##### 6-Methyl-benzof[*f*]chinoxalin

---

170 mg 4-Methyl-naphthalin-1,2-diamin und 114 µl Glyoxal werden in einem Gemisch aus 2 ml Wasser und 2 ml Ethanol eine halbe Stunde bei 75°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid und Wasser verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 99:1) als Laufmittel gereinigt.

30 Ausbeute: 140 mg (73 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel XXV2-Chlormethyl-imidazo[2,1-a]isochinolin

1.47 g 1-Amino-isochinolin und 635 mg 1,3-Dichloraceton werden in 10 ml Acetonitril eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit

5 Methanol versetzt, auf ca. 5 g Kieselgel aufgezogen und über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (98:2 auf 96:4) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 420 mg (39 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 217, 219 [M+H]<sup>+</sup>

10

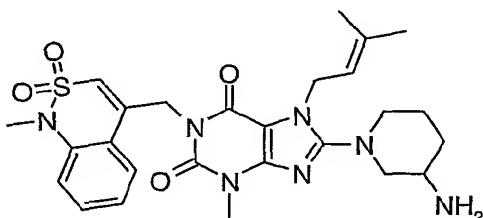
Analog Beispiel XXV wird folgende Verbindung erhalten:

## (1) 2-Chlormethyl-imidazo[1,2-a]isochinolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 217, 219 [M+H]<sup>+</sup>

Herstellung der Endverbindungen:

20 Beispiel 11-[(1-Methyl-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Zu 340 mg 1-[(1-Methyl-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in  
25 15 ml Methylenechlorid werden 3.5 ml isopropanolische Salzsäure (5-6 M) gegeben und das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser und Methylenechlorid verdünnt und mit 18 ml 1N Natronlauge versetzt. Die wässrige Phase wird mit Methylenechlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat

61

getrocknet und eingeengt. Der gelbliche, schaumige Kolbenrückstand wird mit tert.-Butylmethylether und wenig Diethylether verrührt, der entstandene helle Niederschlag abgesaugt und in der Trockenpistole bei 60°C getrocknet.

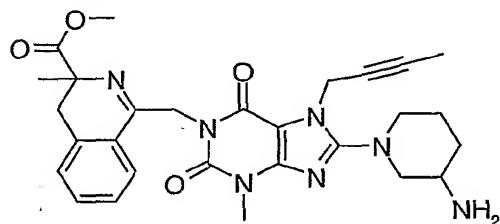
Ausbeute: 220 mg (77 % der Theorie)

5 Schmelzpunkt: 205-208°C (Zersetzung)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

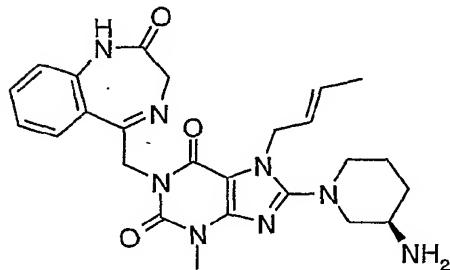
10 (1) 1-[(3-Methoxycarbonyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-butene-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

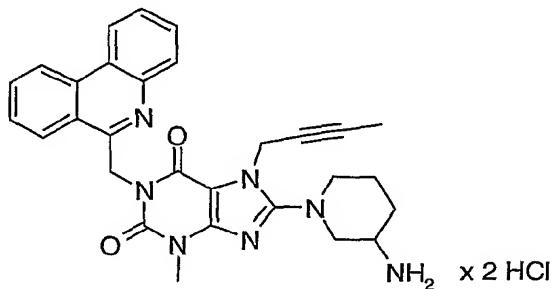


20 (Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>

62  
 (3) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-dihydrochlorid

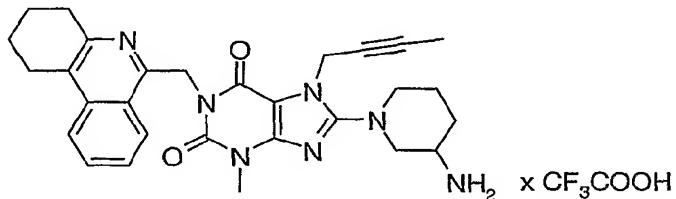


R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 508 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure



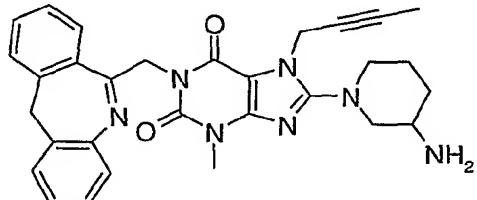
(Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 512 [M+H]<sup>+</sup>

15

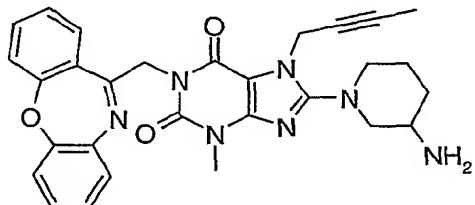
(5) 1-[(11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

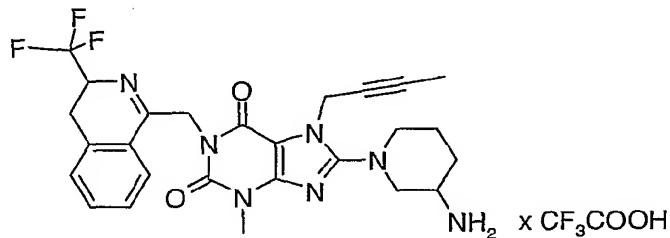
63  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (6) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 524 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 (7) 1-[(3-Trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

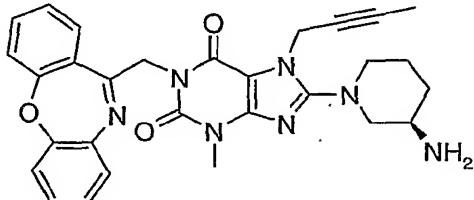


(Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

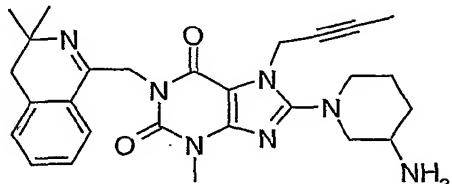
- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>

- (8) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



- 20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 524 [M+H]<sup>+</sup>  
Schmelzpunkt: 128°C

(9) 1-[(3,3-Dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



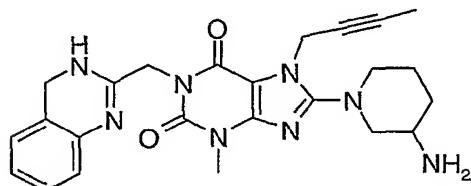
5

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

10

(10) 1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

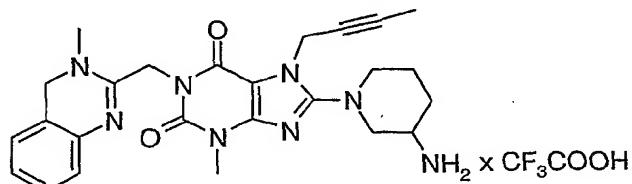


(Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461 [M+H]<sup>+</sup>

20

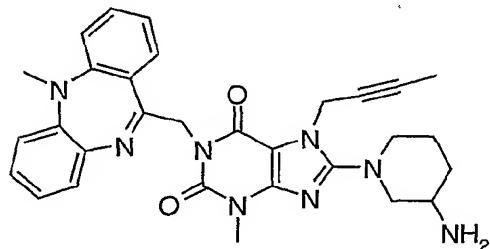
(11) 1-[(3-Methyl-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure



(Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

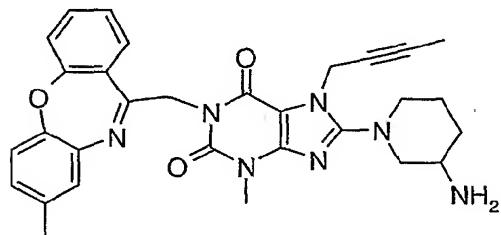
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

- 65  
 (12) 1-[(5-Methyl-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
 5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup>

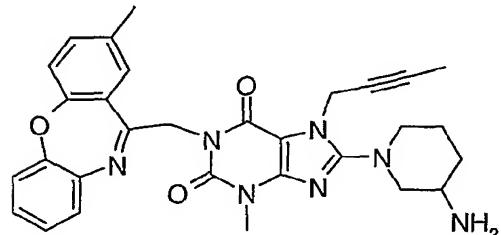
- (13) 1-[(8-Methyl-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
 10 Trifluoressigsäure = 50:50:1)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 538 [M+H]<sup>+</sup>

15

- (14) 1-[(2-Methyl-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

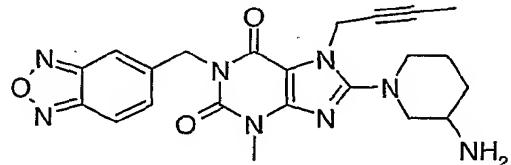


20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

66

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 538 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (15) 1-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

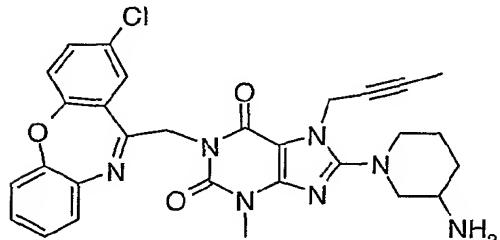


R<sub>f</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 449 [M+H]<sup>+</sup>

10

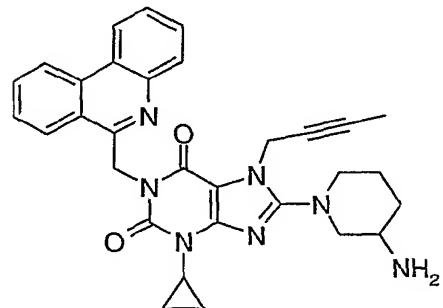
- (16) 1-[(2-Chlor-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 558, 560 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 (17) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



67

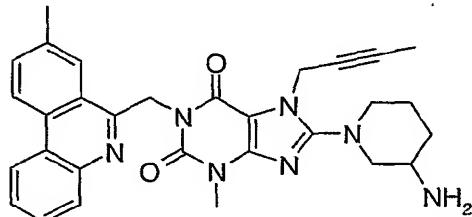
R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>

5

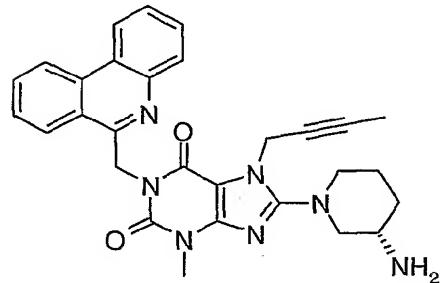
(18) 1-[(8-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



Schmelzpunkt: 200-205°C

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>

(19) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



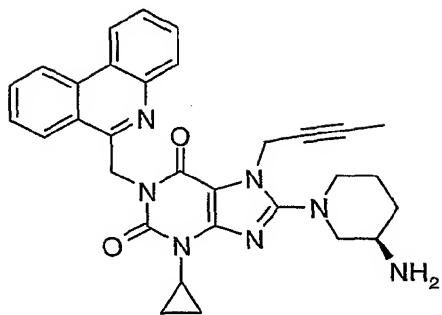
15

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 508 [M+H]<sup>+</sup>

20

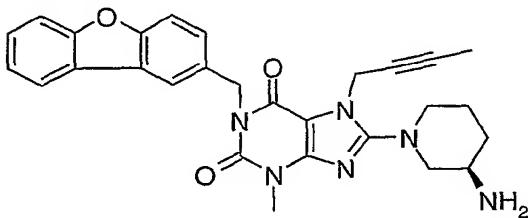
(20) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>

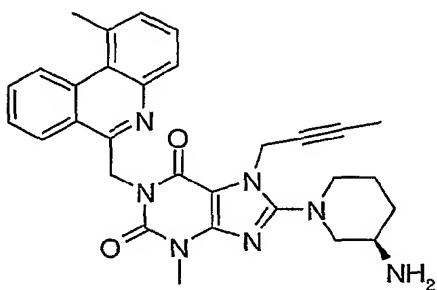
5

(21) 1-[(Dibenzofuran-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



10 R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

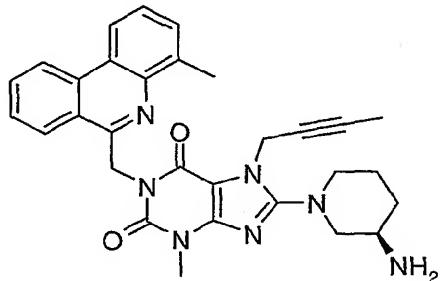
15 (22) 1-[(1-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

69  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (23) 1-[(4-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

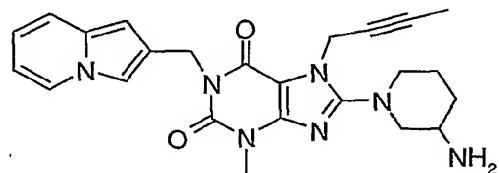


R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>

10

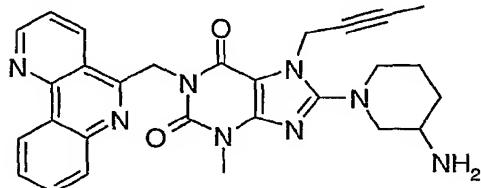
- (24) 1-[(Indolizin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 (25) 1-[(Benzo[h][1,6]naphthyridin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



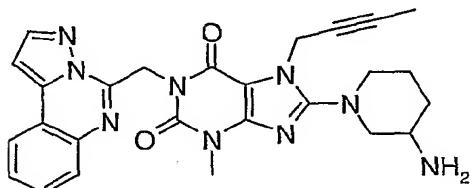
70

R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

5

(26) 1-[(Pyrazolo[1,5-c]chinazolin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

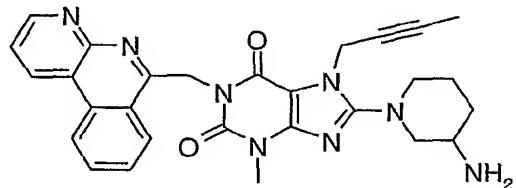


R<sub>f</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 498 [M+H]<sup>+</sup>

10

(27) 1-[(Benzo[c][1,8]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

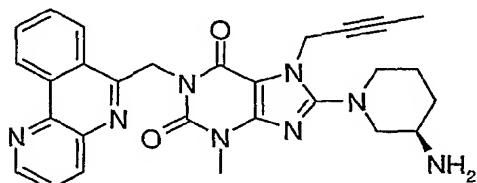


R<sub>f</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

20

(28) 1-[(Benzo[c][1,5]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



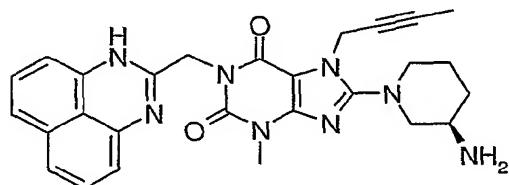
71

R<sub>f</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

5

(29) 1-[(1*H*-Perimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

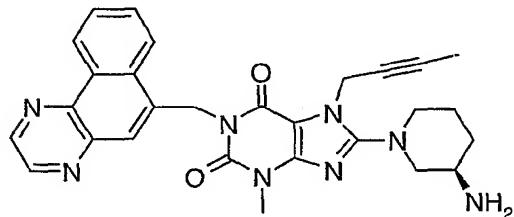


R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =

10 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

(30) 1-[(Benzo[*f*]chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-15 piperidin-1-yl)-xanthin

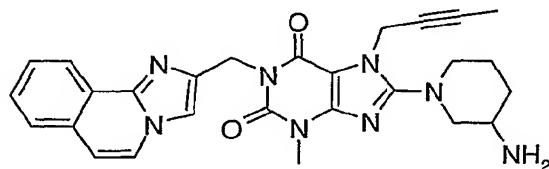


R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

20

(31) 1-[(Imidazo[2,1-*a*]isochinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



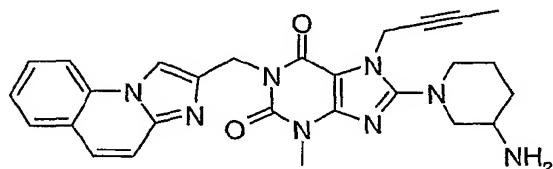
72

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

5

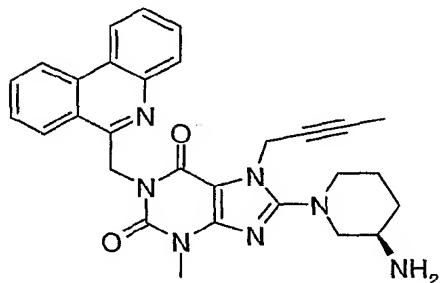
(32) 1-[(Imidazo[1,2-a]isochinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



Schmelzpunkt: 194-198.5°C

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

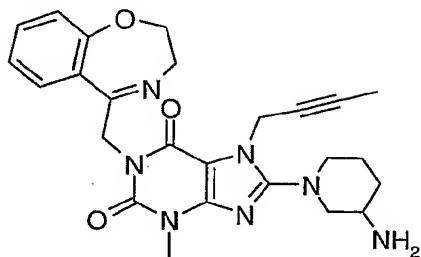
(33) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



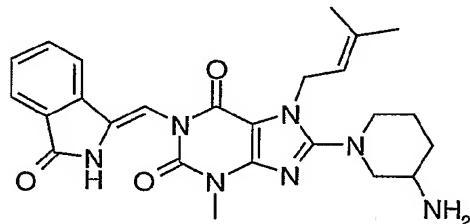
15

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 508 [M+H]<sup>+</sup>

**Beispiel 2**1-[(2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- 5 Zu 368 mg 1-(2-{2-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-ethoxy}-phenyl)-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 7 ml Methylenechlorid werden unter Eisbad-Kühlung 1.15 ml Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf gekühlte Kaliumcarbonatlösung gegeben. Die organische Phase
- 10 wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (10:0 auf 7:3) als Laufmittel gereinigt.
- Ausbeute: 75 mg (30 % der Theorie)
- R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 476 [M+H]<sup>+</sup>

**Beispiel 3**

- 20 1-[(3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-yliden)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 150 mg 1-[(1-Hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-piperidin-1-yl]-xanthin werden vier Stunden in einem Gemisch aus 0.4 ml Trifluoressigsäure und 1.2 ml
- 25 Methylenechlorid gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml

74

Methylenchlorid verdünnt, mit 10 ml 10 %iger Kaliumcarbonatlösung versetzt und kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 50 mg (42 % der Theorie)

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.56 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 476 [M+H]<sup>+</sup>

10 Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

Nr.	Name	Strukturformel
(1)	1-[(1-Methyl-1,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(2)	1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(3)	1-[(3-Methyl-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(4)	1-[(3,4-Dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(5)	1-[(3,3-Dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(6)	1-[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(7)	1-[(1H-Benzo[d][1,2]oxazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(8)	1-[(1-Oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(9)	1-[(4H-Benzo[e][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(10)	1-[(4,4-Dimethyl-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(11)	1-[(4-Oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(12)	1-[(4H-Benzo[d][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(13)	1-[(4,4-Dimethyl-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(14)	1-[(4-Oxo-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(15)	1-[(2 <i>H</i> -Benzo[1,4]oxazin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(16)	1-[(2-Oxo-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(17)	1-[(2,2-Dimethyl-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(18)	1-[4 <i>H</i> -Benzo[ <i>e</i> ][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(19)	1-[4,4-Dimethyl-4 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(20)	1-[4-Oxo-4 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(21)	1-[(4H-Benzo[ <i>d</i> ][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(22)	1-[(2 <i>H</i> -Benzo[1,4]thiazin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(23)	1-[(2-Oxo-2 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ][1,3]oxazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(24)	1-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(25)	1-[(1-Methyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(26)	1-[(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(27)	1-[(4-Oxo-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(28)	1-[(5-Methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(29)	1-[5-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(30)	1-[4-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(31)	1-[(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(32)	1-[(2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(33)	1-[(2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(34)	1-[(6,6-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(35)	1-[(2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(36)	1-[(2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(37)	1-[(2,3-Dihydro-benzo[ <i>f</i> ][1,4]thiazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(38)	1-[(5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[ <i>f</i> ][1,3,4]oxadiazepin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(39)	1-[(11 <i>H</i> -Dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-6-yl)methyl]-3-ethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(40)	1-[(11 <i>H</i> -Dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-6-yl)methyl]-3-isopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(41)	1-[(11-Oxo-11 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(42)	1-[(11 <i>H</i> -Benzo[e]pyrido[3,2- <i>b</i> ]azepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(43)	1-[(5-Methyl-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(44)	1-[(Dibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(45)	1-[(5-Oxo-dibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(46)	1-[(5,5-Dioxo-dibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(47)	1-[(5 <i>H</i> -Dibenzo[ <i>a,d</i> ]cyclohepten-10-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(48)	1-[(5-Methyl-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepin-10-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(49)	1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(50)	1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(51)	1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-((Z)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(52)	1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(53)	1-[(Benzo[c][1,5]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(54)	1-[(5H-Dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(55)	1-[(5H-Benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

(56)	1-[(Thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(57)	1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(58)	1-[(3,4-Dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(59)	1-[(2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	
(60)	1-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin	

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
5 Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
10	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepräßt.

20 Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

25 Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 530 Tabletten mit 100 mg WirksubstanzZusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz 100,0 mg

Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
5	220,0 mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette

15 und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 6Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

5    Zusammensetzung:

1    Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
10    Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

15    Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und 20    mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:        300 mg

Stempel:                  10 mm, flach

Beispiel 7Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff 150,0 mg

Maisstärke getr. ca. 180,0 mg

Milchzucker pulv. ca. 87,0 mg

Magnesiumstearat 3,0 mg

10 ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8

20

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff 150,0 mg

25 Polyethylenglykol 1500 550,0 mg

Polyethylenglykol 6000 460,0 mg

Polyoxyethylensorbitanmonostearat 840,0 mg

2000,0 mg

30 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5 100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
10 Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

15

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der

20 Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25

Beispiel 10Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

30 Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 11Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

## 10 Zusammensetzung:

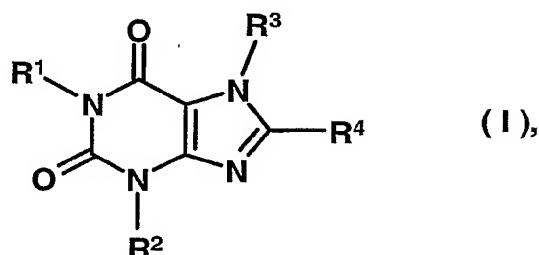
Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



5

in der

R<sup>1</sup> eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

10

R<sub>a</sub> eine 1,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 3,4-Dihydro-chinazolinylgruppe, in der jeweils im Benzoteil

15

eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

eine 3,4-Dihydro-isochinolinyl-, 1H-Benzo[d][1,2]oxazinyl-,  
4H-Benzo[e][1,3]oxazinyl-, 4H-Benzo[d][1,3]oxazinyl- oder  
2H-Benzo[1,4]oxazinylgruppe, in der jeweils

20

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

25

eine 4H-Benzo[e][1,3]thiazinyl-, 4H-Benzo[d][1,3]thiazinyl- oder 2H-Benzo[1,4]thiazinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine

90

Carbonylgruppe ersetzt sein kann sowie ein Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

5 eine 2-Oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazinylgruppe, in der jeweils im Benzoteil

eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

10 eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinyl-, 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[*b*]-[1,4]diazepinyl- oder 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe, in der jeweils

15 im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

20 eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]oxazepinylgruppe, in der jeweils

25 im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

30 eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]thiazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]thiazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann und ein Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinylgruppe, in der im Benzoteil

91

eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepinyl- oder 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cycloheptenylgruppe, in der jeweils

5

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und die Methylengruppe im Heterocycliteil durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine durch R<sub>x</sub> substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, wobei

10

R<sub>x</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonyl- oder Aryl-sulfonylgruppe darstellt,

15

eine Phenanthridinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinyl-, Benzo[*f*]chinoxalinyl-, 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinyl-, 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepinyl-, Thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinyl- oder eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidengruppe, in der jeweils

20

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatomie ersetzt sein können,

eine Benzo[1,2,5]oxadiazolyl-, Dibenzofuranyl-, Indolizinyl-, 1*H*-Perimidinyl-, gruppe,

25

eine Pyrazolo[1,5-c]chinzolinylgruppe oder

eine Imidazo[2,1-a]isochinolinyl- oder Imidazo[1,2-a]isochinolinylgruppe

92

bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> substituiert sein können und zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können und

- 5           R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom,  
          ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,  
          eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,
- 10          eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, [N-(Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino]-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,
- 15          eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-, Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino)carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,
- 20          eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-
- 25          eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-
- 30          eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-

93

sulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

5 eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

10 eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

15 eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

20 eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

25 eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-oxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

30 eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morphin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

- eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morphin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,
- 10 eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,
- 15 eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morphin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,
- 20 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
- eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,
- 25 eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkinylgruppe,
- eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,
- eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,
- 30 eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder
- eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

95

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

5

R<sup>11</sup> zusammen mit R<sup>12</sup>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, Ethyldioxy- oder eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylengruppe und

10

R<sup>13</sup> ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

15

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

20 eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

25

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl- oder Tetrahydropyrylmethylgruppe,

eine Arylgruppe,

30

eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,

eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5 eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

10 eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-A-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei A eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

15 eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>b</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-

20 Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

oder eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

25 R<sub>c</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüstes isoliert ist,

30

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>d</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

97

R<sub>d</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

10 eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

15 eine C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,

20 eine C<sub>3-8</sub>-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

25 eine Aryl-C<sub>2-4</sub>-alkenylgruppe,

und

30 R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe

substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

- eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine  
5 Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,  
10 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,  
15 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,  
20 eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind,  
25 wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,  
30 eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

99

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-,

15 C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

20

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

25

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

30

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

100

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

5 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10 eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

15 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

20 eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

25 eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

30 eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

35 eine durch den Rest R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der

R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe

101

darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R<sup>20</sup> und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der

5 R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R<sup>19</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>19</sup> wie

10 vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

15 eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-,

20 Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, bedeuten,

25 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von einander durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

102

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

5 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome 10 ersetzt sind,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_h$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs 20 und deren Salze.

## 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

- 25  $R^1$  eine durch eine Gruppe  $R_a$  substituierte Methylgruppe, wobei  
 $R_a$  eine 1,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 3,4-Dihydro-chinazolinylgruppe,  
eine 3,4-Dihydro-isochinolinylgruppe,  
30 eine 1*H*-Benzo[*d*][1,2]oxazinyl- oder 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinylgruppe,  
eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinylgruppe,

- 103
- eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinylgruppe,
- 2*H*-Benzo[1,4]oxazinyl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinylgruppe,
- 5 eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]thiazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]thiazinylgruppe,
- eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]thiazinyl- oder 2*H*-Benzo[1,4]thiazinylgruppe,
- 10 eine 2-Oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazinylgruppe,
- eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinyl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe,
- 15 eine 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinyl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinylgruppe,
- eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe,
- 20 eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]oxazepinylgruppe,
- eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]thiazepinyl- 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]thiazepinylgruppe,
- 25 eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinylgruppe,
- eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepinyl- oder 11-Oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinylgruppe,
- 30 eine 11*H*-Benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepinylgruppe,
- eine 5*H*-Dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinyl- oder Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinylgruppe,

- 104
- 5        eine Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinyl-, 5-Oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinyl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinylgruppe,
- 10      5H-Dibenzo[*a,d*]cycloheptenyl- oder 5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepinylgruppe,
- 15      eine Phenanthridinyl-, Benzo[*c*][1,5]naphthyridinyl-, Benzo[*h*][1,6]naphthyridinyl-, Benzo[*c*][1,8]naphthyridinyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinylgruppe,
- 20      10     eine Benzo[*f*]chinoxalinylgruppe,
- 25      eine 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinyl-, 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinyl- oder Thieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinylgruppe,
- 30      15     eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidengruppe,
- 35      20     eine Benzo[1,2,5]oxadiazolylgruppe,
- 40      25     eine Dibenzofuranylgruppe,
- 45      30     eine Indolizinylgruppe,
- 50      35     eine 1*H*-Perimidinylgruppe,
- 55      40     eine Pyrazolo[1,5-*c*]chinzolinylgruppe oder
- 60      45     eine Imidazo[2,1-*a*]isochinolinyl- oder Imidazo[1,2-*a*]isochinolinylgruppe
- 65      50     bedeutet, wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylgruppen, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können und die

105

Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R<sub>a</sub> durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können und

R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom,

5

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Cyclopropylgruppe,

10

eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy- oder Cyclopropyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylaminogruppe,

15

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

20

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkysulfinyl-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Aminosulfonylgruppe oder

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe und

25

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

30

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>Cycloalkylgruppe oder

<sup>106</sup>

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe mono-

5 oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,

10 eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

15 R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

20 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

25 R<sup>1</sup> eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte Methylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine 1,4-Dihydro-chinazolin-2-yl- oder 3,4-Dihydro-chinazolin-2-ylgruppe,

30 eine 3,4-Dihydro-isochinolin-1-ylgruppe,

eine 1*H*-Benzo[*d*][1,2]oxazin-4-yl- oder 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazin-4-ylgruppe,

- 107
- 5        eine 4*H*-Benzo[e][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[e][1,3]oxazin-2-ylgruppe,
- 10      eine 4*H*-Benzo[d][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-ylgruppe,
- 15      2*H*-Benzo[1,4]oxazin-3-yl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ylgruppe,
- 20      eine 4*H*-Benzo[e][1,3]thiazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[e][1,3]thiazin-2-ylgruppe,
- 25      eine 4*H*-Benzo[d][1,3]thiazin-2-yl- oder 2*H*-Benzo[1,4]thiazin-3-ylgruppe,
- 30      eine 2-Oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[c][1,2]thiazin-4-ylgruppe,
- 35      eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-ylgruppe,
- 40      eine 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[b][1,4]diazepin-2-ylgruppe,
- 45      eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2-ylgruppe,
- 50      eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b]-[1,4]oxazepin-4-ylgruppe,
- 55      eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]thiazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b]-[1,4]thiazepin-4-ylgruppe,
- 60      eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ylgruppe,
- 65      eine 11*H*-Dibenzo[b,e]azepin-6-yl- oder 11-Oxo-11*H*-dibenzo[b,e]azepin-6-ylgruppe,

- 5                    eine 11*H*-Benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin-6-ylgruppe  
                  eine 5*H*-Dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-yl- oder Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-  
                  10                    5-ylgruppe,  
                  eine Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-, 5-Oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-  
                  15                    oder 5,5-Dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-ylgruppe,  
                  eine 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cyclohepten-10-yl- oder 5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepin-10-  
                  20                    ylgruppe,  
                  eine Phenanthridin-6-yl-, Benzo[*c*][1,5]naphthyridin-6-yl-, Benzo[*h*][1,6]naph-  
                  25                    thyridin-5-yl-, Benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-phenan-  
                  30                    thridin-6-ylgruppe,  
                  eine Benzo[*f*]chinoxalin-6-ylgruppe,  
                  eine 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-yl-, 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diaze-  
                  35                    pin-11-yl- oder Thieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinyl-9-ylgruppe,  
                  eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidengruppe,  
                  eine Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylgruppe,  
                  eine Dibenzofuran-2-ylgruppe,  
                  eine Indolizin-2-ylgruppe,  
                  eine 1*H*-Perimidin-2-ylgruppe,  
                  eine Pyrazolo[1,5-*c*]chinzolin-5-ylgruppe oder  
                  eine Imidazo[2,1-*a*]isochinolin-2-yl- oder Imidazo[1,2-*a*]isochinolin-2-ylgruppe

bedeutet, wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste  $R_a$  durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{12}$  substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste  $R_a$  durch eine oder zwei Methyl- oder Methoxy-

5 carbonylgruppen, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste  $R_a$  durch eine Methylgruppe substituiert sein können und

- 10         $R^{10}$  ein Wasserstoffatom,  
            ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,  
            eine Methyl- oder Ethylgruppe,  
15        eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder  
            eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, oder  
            Trifluormethoxygruppe und  
20         $R^{11}$  und  $R^{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein  
            Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-,  
            Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,  
25         $R^2$  ein Wasserstoffatom oder  
            eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Phenyl- oder Cyclopropylgruppe,  
             $R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,  
30        eine 2-Butin-1-ylgruppe oder  
            eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

5 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

10 R<sup>1</sup> eine 3-Methoxycarbonyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-ylmethylgruppe,

eine 1-Methyl-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-4-ylmethylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-ylmethylgruppe,

15

eine 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ylmethylgruppe,

eine Phenanthridin-6-ylmethyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,

20

eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-ylmethylgruppe,

eine Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ylmethylgruppe,

25

eine 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidenmethylgruppe,

eine 3-Trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-ylmethylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-chinazolin-2-ylmethylgruppe,

30

eine 5-Methyl-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-ylmethylgruppe,

eine 8-Methyl-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ylmethylgruppe,

- 111
- eine Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethylgruppe,
- eine 8-Methyl-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,
- 5 eine 1-Methyl-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,
- eine 4-Methyl-phenanthridin-6-ylmethylgruppe,
- eine Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-ylmethylgruppe,
- 10 eine Pyrazolo[1,5-*c*]chinzolin-5-ylgruppe,
- eine Benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-ylmethylgruppe,
- 15 eine Benzo[*c*][1,5]naphthyridin-6-ylmethylgruppe,
- eine 1*H*-Perimidin-2-ylmethylgruppe,
- eine Benzo[*f*]chinoxalin-6-ylmethylgruppe oder
- 20 eine Imidazo[2,1-*a*]isochinolin-2-ylmethyl- oder Imidazo[1,2-*a*]isochinolin-2-ylmethylgruppe,
- R<sup>2</sup> eine Methyl- oder Cyclopropylgruppe,
- 25 R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2-Butin-1-ylgruppe
- und
- 30 R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,
- deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

112

## 5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 1-[(1-Methyl-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5

(2) 1-[(3-Methoxycarbonyl-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(3) 1-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-butene-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10

(4) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 (5) 1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(6) 1-[(11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20

(7) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

(8) 1-[(3-Trifluormethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(9) 1-[(Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 (10) 1-[(3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(11) 1-[(5-Methyl-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- (12) 1-[(8-Methyl-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 5 (13) 1-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 10 (15) 1-[(8-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (16) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ,
- 15 (17) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 20 (18) 1-[(1-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (19) 1-[(4-Methyl-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 25 (20) 1-[(Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (21) 1-[(Pyrazolo[1,5-*c*]chinazolin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 30 (22) 1-[(Benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

114

(23) 1-[(Benzo[c][1,5]naphthyridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (24) 1-[(1*H*-Perimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(25) 1-[(Benzo[f]chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 (26) 1-[(Imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(27) 1-[(Imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

15 (28) 1-[(Phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

20 (29) 1-[(2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, und

(30) 1-[(3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-yliden)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

30 7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

115

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

5

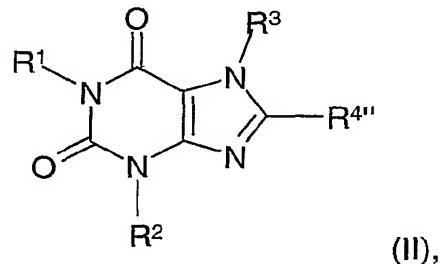
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



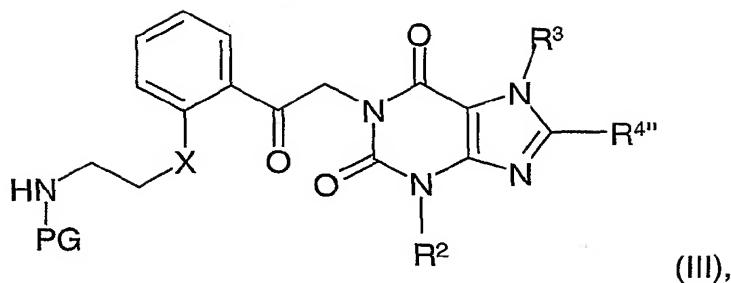
in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

20 R<sup>4''</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt wird,

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

116



(III),

in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

R<sup>4"</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino-

5 oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine der vorstehend erwähnten Schutzgruppe substituiert ist,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine durch R<sub>x</sub> substituierte Iminogruppe bedeutet, und

die -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X-Phenyl-Einheit durch R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert ist und zusätzlich durch

10 eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

wobei R<sub>x</sub> und R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, und

PG ebenfalls eine der vorstehend erwähnten Schutzgruppen bedeutet,

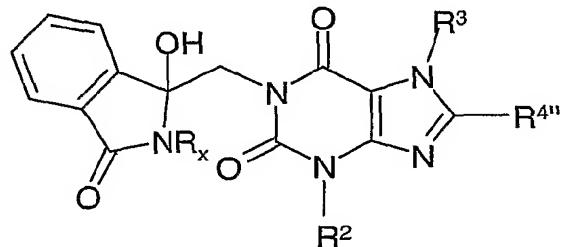
wobei beide Schutzgruppen gleichzeitig oder nacheinander abspaltbar sind,

entschützt und cyclisiert wird,

15

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls durch eine in den Ansprüchen 1 bis 5 definierte Gruppe substituierte 3-Oxo-2,3-dihydro-isoindol-1-ylidenmethylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



(IV),

25 in der die Benzogruppe durch R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert ist,

- 117
- und R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> sowie R<sub>x</sub>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> und wie eingangs erwähnt definiert sind, und R<sup>4</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine der vorstehend erwähnten Schutzgruppe substituiert ist und
- 5 die Dehydratisierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt,  
entschützt und dehydratisiert wird,
- die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren  
10 und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder
- die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP 03/12198

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D473/04 A61P5/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH F) 6 September 2002 (2002-09-06) page 1, line 8 -page 1, line 23; claims; examples ----	2-10
X	DE 101 09 021 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 5 September 2002 (2002-09-05) page 2, line 1 -page 2, line 21; claims; examples 1-3 page 13, line 7 -page 16, line 24 ----	2-10
X	DE 101 17 803 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 October 2002 (2002-10-24) page 2, line 3 -page 2, line 21 page 14, line 49 -page 22, line 11; claims ----	2-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2004

Date of mailing of the international search report

31/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/12198

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02068420	A	06-09-2002	DE	10109021 A1		05-09-2002
			DE	10117803 A1		24-10-2002
			DE	10140345 A1		27-02-2003
			DE	10203486 A1		31-07-2003
			CA	2435730 A1		06-09-2002
			CZ	20032296 A3		12-11-2003
			EE	200300409 A		15-12-2003
			WO	02068420 A1		06-09-2002
			EP	1368349 A1		10-12-2003
			HU	0303614 A2		01-03-2004
			NO	20033726 A		21-08-2003
			US	2002198205 A1		26-12-2002
DE 10109021	A	05-09-2002	DE	10109021 A1		05-09-2002
			CA	2435730 A1		06-09-2002
			CZ	20032296 A3		12-11-2003
			EE	200300409 A		15-12-2003
			WO	02068420 A1		06-09-2002
			EP	1368349 A1		10-12-2003
			HU	0303614 A2		01-03-2004
			NO	20033726 A		21-08-2003
			US	2002198205 A1		26-12-2002
DE 10117803	A	24-10-2002	DE	10117803 A1		24-10-2002
			CA	2435730 A1		06-09-2002
			CZ	20032296 A3		12-11-2003
			EE	200300409 A		15-12-2003
			WO	02068420 A1		06-09-2002
			EP	1368349 A1		10-12-2003
			HU	0303614 A2		01-03-2004
			NO	20033726 A		21-08-2003
			US	2002198205 A1		26-12-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12198

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D473/04 A61P5/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH F) 6. September 2002 (2002-09-06) Seite 1, Zeile 8 -Seite 1, Zeile 23; Ansprüche; Beispiele ----	2-10
X	DE 101 09 021 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 5. September 2002 (2002-09-05) Seite 2, Zeile 1 -Seite 2, Zeile 21; Ansprüche; Beispiele 1-3 Seite 13, Zeile 7 -Seite 16, Zeile 24 ----	2-10
X	DE 101 17 803 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Seite 2, Zeile 3 -Seite 2, Zeile 21 Seite 14, Zeile 49 -Seite 22, Zeile 11; Ansprüche ----	2-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. März 2004

31/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen,

selben Patentfamilie gehören

Internatior

Aktenzeichen

**PCT/EP 03/12198**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02068420	A	06-09-2002	DE	10109021 A1		05-09-2002
			DE	10117803 A1		24-10-2002
			DE	10140345 A1		27-02-2003
			DE	10203486 A1		31-07-2003
			CA	2435730 A1		06-09-2002
			CZ	20032296 A3		12-11-2003
			EE	200300409 A		15-12-2003
			WO	02068420 A1		06-09-2002
			EP	1368349 A1		10-12-2003
			HU	0303614 A2		01-03-2004
			NO	20033726 A		21-08-2003
			US	2002198205 A1		26-12-2002
DE 10109021	A	05-09-2002	DE	10109021 A1		05-09-2002
			CA	2435730 A1		06-09-2002
			CZ	20032296 A3		12-11-2003
			EE	200300409 A		15-12-2003
			WO	02068420 A1		06-09-2002
			EP	1368349 A1		10-12-2003
			HU	0303614 A2		01-03-2004
			NO	20033726 A		21-08-2003
			US	2002198205 A1		26-12-2002
DE 10117803	A	24-10-2002	DE	10117803 A1		24-10-2002
			CA	2435730 A1		06-09-2002
			CZ	20032296 A3		12-11-2003
			EE	200300409 A		15-12-2003
			WO	02068420 A1		06-09-2002
			EP	1368349 A1		10-12-2003
			HU	0303614 A2		01-03-2004
			NO	20033726 A		21-08-2003
			US	2002198205 A1		26-12-2002